Aus den seminaristischen Uebungen für pathologische Physiologie
an der Universität in Berlin
(Leiter: Professor Adolf Bickel)

Die Abhängigkeit der Wirkung einer zusätzlichen l-Cystingabe von der Art der Nahrungseiweißträger

Inaugural-Dissertation

**zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin**

vorgelegt von

Dr. phil. Werner Achelis
aus Berlin

Tag der Promotion: 27. Juni 1940

Rudolph Pfau, Buchdruckerei u. Verlag, Berlin NW. 7, Luisenstr. 21

M 130

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Professor Dr. K r e u z
Referent: Professor Dr. B i c k e l
Korreferent: Professor Dr. L o h m a n n

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

In den dieser Arbeit zu Grunde liegenden Versuchen am Menschen steht die Wirkung des Cystins bei zusätzlicher Gabe zu einer Kost zur Diskussion, die in der Hauptsache charakterisiert ist durch einen bestimmten Gehalt von Eiweiß in der Tagesration, und zwar einmal von ausschließlich vegetabilischem, ein andermal von vorwiegend animalischem Eiweiß. Es erscheint nun zweckmäßig, sich vorerst die vielfältige Bedeutung des Cystins für den tierischen Organismus zu vergegenwärtigen.

Seitdem das Cystin 1810 von Wollaston im Blasenstein entdeckt und von Moehrner und Embden als präformierter Bestandteil des Eiweißes erkannt wurde, der in besonders großer Menge in der Hornsubstanz und in der Linse enthalten sei (1), und durch Abderhalden (2) die Anwesenheit von Cystin im obersten Teil des Jejunums und im Pfortaderblut nachgewiesen wurde, hat man unter verschiedenen Gesichtspunkten die Untersuchungen weitergeführt. —

Die von W. A. Osborné mit dem Namen Akyklopoese bezeichnete Tatsache, daß gewisse Aminosäuren wie z. B. Tyrosin, Tryptophan, Histidin und Cystin im menschlichen Körper nicht wie die meisten Aminosäuren synthetisierbar sind, hat zur Folge, daß der Körper allein auf deren Zufuhr aus der Nahrung angewiesen ist. Dies macht einerseits die Untersuchung der Rolle des Cystins überhaupt möglich, andererseits in bezug auf ihren Anteil am Baustoffwechsel wie am Betriebsstoffwechsel besonders dringlich.

In der Tat erwies sich bereits in der Frage des Baustoffwechsels, daß dem Cystin nicht nur eine wachstumsfördernde, sondern auch für das Wachstum unerläßliche Wirkung zuzuschreiben ist. So findet Rapkine (3), daß die Zellteilung bei befruchteten Seeigeleiern gesteigert wird bei Anwesenheit von Cystin, hingegen angehalten werden kann durch Entziehung desselben und wieder in Gang gebracht durch erneute Hinzufügung. Finks und Johns (4 u. 5) finden in zwei Arbeiten über die Ernährungseigenschaft der Schiffsbohne (Phaseolus vulgaris) und der Kupfererbse (vigna sinensis), daß der Nährwert der Eiweißstoffe dieser Pflanzen durch einen Mangel an Cystin ein normales Wachstum junger Ratten nicht gewährleistet. Wenn durch Kochen die Verdaulichkeit dieser pflanz-

lichen Eiweißkörper erhöht ist, bewirkt ein Zusatz von Cystin allein vollkommen normales Wachstum. Die gleiche Feststellung macht Barnett Sure in bezug auf das Eiweiß der Georgia (Samtbohne) (6). Ein weiterer Versuch von Barnett Sure (7) über die biologische Wertigkeit des cystinarmen Lactalbumins als einzigen Eiweißträgers in der Nahrung erweist, daß auch dieses allein ohne Hinzufügung von Cystin für das Wachstum ungeeignet ist. Abderhalden zeigte in seinem Versuch an Ratten und Mäusen (8), daß bei Fortlassung von Cystin aus der Nahrung dieselben an alimentärer Dystrophie zugrunde gehen und daß sie in ihren Geweben, besonders Muskeln und Leber nur schwache Cystinreaktion aufweisen.

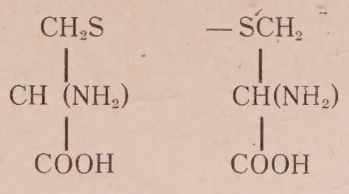
Weichselbaum (9) fand bei jungen Albinoratten, die cystinfreie Diät erhielten, daß das Futter verweigert wurde und die Tiere nach 6 Wochen starben; sie zeigten Verkrümmung des Rückens, Anzeichen von Icterus, Cyanose der Füße, Ohren und Nase und teilweise Lähmung des Schlundes, bis sie langsam eingingen. Durch Gaben von Cystin und Methionin ließen sich diese Ausfallserscheinungen verhindern, ja selbst nach dem Auftreten meist noch durch Cystin heilen, durch Methionin dagegen nicht. Weiter wird in diesem Versuch angegeben, daß männliche Tiere gegen Cystinmangel wesentlich empfindlicher sind als weibliche. Auch andere Forscher wie Lewis, Swift und seine Mitarbeiter und der Japaner Riohei Takata machten bei verschiedenen Versuchsanordnungen immer wieder dieselbe Erfahrung (10, 11, 12), daß cystinarme Ernährung zu Störungen im Wachstum führt, während Zugaben von Cystin bei sonst völlig gleichen Bedingungen normales Wachstum und Verhalten garantiert.

Erwähnt sei noch in diesem Zusammenhang die trichogene Wirkung des Cystins (sowohl wie des Cysteins und Glutathions). Martin und Garndner erwiesen bei hereditärer Haarlosigkeit junger Ratten (13), daß mit täglichen Gaben von 5 mg Cystin nach einem Monat ein Haarkleid erzielt wurde, das bei Gaben von derselben Menge Cystein noch schneller und voller erschien und länger erhalten blieb. Die kurative Wirkung von Glutathion und Cystin beim Haarausfall von Ratten bei B-Avitaminose erklärt sich dadurch, daß diese Tiere im Gegensatz zu den erstgenannten die Fähigkeit der Bildung von Cystein aus Glutathion behalten haben.

Nach den Untersuchungen von Marston (14) bewirkt die Beigabe von täglich 1 g Laevocystin bei einem Merinoschaf bei schwach proteinhaltiger Fütterung eine Erhöhung der Wollproduktion um

14%. $^4/_5$ des im Cystin gegebenen Schwefels wurde absorbiert, die Hälfte hiervon wieder im Harn ausgeschieden. 1 g elementaren Schwefels pro Tag blieb ohne Einwirkung auf die Wollproduktion. Fedokoro und Ugemi (15) stellten im menschlichen Haar einen Cystingehalt von 13—15% fest und konnten nachweisen, daß der Cystingehalt mit den Jahreszeiten und den Altersstufen verschieden ist und in der Haarwurzel größer als in den Spitzen.

Weit wichtiger aber noch, wenigstens im Hinblick auf unseren Versuch, als die obengenannten Versuche über die Rolle des Cystins im Baustoffwechsel ist seine Bedeutung für den Betriebsstoffwechsel. Es ist schon lange bekannt, daß im Stoffwechsel des Organismus dauernd Schwefelsäure entsteht und daß andererseits die unter Umständen mit der Nahrung aufgenommenen Sulfate der Reduktion nicht zugänglich sind. So ist das Bedürfnis des Körpers an Zuführung von nichtoxydiertem Schwefel verständlich (16). Der einzige genauer bekannte S-haltige Baustein des Eiweißes ist das Cystin, dessen Konstitutionsformel von Friedemann aufgeklärt worden ist. Sie lautet:



Es scheint allerdings erwiesen zu sein, daß auch noch weitere S-haltige Verbindungen im Proteinmolekül anwesend sind. Durch die colorimetrische Bestimmungsmethode des Cystingehaltes einer Substanz von Folin und Looney (17) wurde nämlich der S-gehatl der Proteine wesentlich höher befunden als es dem abgespaltenen Cystin entspricht.

Müller konnte im Casein (18), Dukin in der Gelatine (19) S-haltige Derivate unbekannter Natur feststellen. Benedikt fand ein S-haltiges Histidinderivat in den roten Blutkörperchen, welchem er den Namen Ergothionin (20) gab. Ungefähr zur selben Zeit machten Hunter und Eagles die gleiche Entdeckung und nannten den S-haltigen Abkömmling des Histidins im Blut Sympektothion. Das Ergothionin wie das Sympektothion sind miteinander identische Stoffe und kommen im tierischen Körper nur in äußerst geringen Mengen vor (22). Zweifellos ist aber das Cystin der Menge nach so

unbedingt der Hauptvertreter des nichtoxydierten Schwefels der Nahrung, daß man berechtigt ist, über diesem die anderen S-haltigen Verbindungen dieser Art zu vernachlässigen.

Der S-Gehalt der verschiedenen Eiweiße weist nun beträchtliche Unterschiede auf. Das Verhältnis von S : N kann zwischen 1 : 8 und 1 : 20 schwanken; so kommt es, daß das Verhältnis von S : N im Harn grundsätzlich abhängig ist von der Menge und der Zusammensetzung der zugeführten Proteinsubstanzen. Der Durchschnittswert beträgt 1: 15 und ist bei eiweißreicher Ernährung und im Hunger verhältnismäßig konstant. Er entspricht dem Verhältnis des Muskelfleisches. Im Eiweißminimum wird dagegen relativ mehr S ausgeschieden, und zwar etwa 1:7, bei einer absoluten Menge von 0,2 — 0,3 g pro die (dazu noch 0,15 g im Kot). Daraus wäre zu folgern, daß im Eiweißminimum schwefelreichere Eiweißsubstanzen zum Abbau gelangen als im Hunger (16).

Nach Tannhauser (23) scheidet der normale Mensch bei oraler Gabe von mehreren Gramm Cystin ⅔ als Sulfat und ⅓ als sogenannten Neutralschwefel aus. Das gleiche Mengenverhältnis fand Goldmann bereits 1885 beim Hunde im Harn bei Gaben von 2,02 g Cystin am Tag. Heln (25) stellte bei einer Zufuhr von 1 g Cystin pro Tag beim Hund 74% als Schwefelsäure und 13% als Neutralschwefel im Harn fest. Rothera (31) hingegen gibt an, daß vom gesunden Menschen innerlich gegebenes Cystin nur zu Sulfat verbrennt, der Neutralschwefel dagegen fände keine Vermehrung bei peroralen Gaben.

Es ist noch wenig Sicheres über den Weg der Verbrennung des Cystins im Körper bekannt. Doch wird es berechtigt sein, anzunehmen, da der N des Cystins im Harn als Harnstoff erscheint, daß in Analogie zu den anderen Aminosäuren eine Desaminierung in der Leber stattfindet. Ob vorher oder nachher eine Abspaltung bezw. Oxydation des S des Cystins anzunehmen sei, wird noch erörtert werden. Für den Abbau des Cystins in der Leber spricht auch der interessante Versuch von Blum (26), der erwies, daß bei Injektion von Cystin in eine Körpervene ein Teil desselben unverändert in den Urin übergeht, während bei Injektion in einen Pfortaderast dies nicht geschieht.

Einen guten Ueberblick über die Menge und die Art der S-Ausscheidung bei N-reicher und N-armer Kost gibt die Tabelle im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie (s. o.)

	N-reiche Kost	N-arme Kost
N im Harn	16,1 g	3,8 g
Gesamt-S	3,33 g	0,74 g
Anorg. Schwefelsäure	3,03 g = 91,2%	0,42 g = 56,7%
Esterschwefelsäure	0,18 g = 5,4%	0,09 g = 12,2%
Neutralschwefel	0,10 g = 3,4%	0,23 g = 31,1%

Der Sulfatschwefel kommt also vor allem aus dem exogenen Eiweißstoffwechsel. Das Vorhandensein der Esterschwefelsäuren im Harn geht zum größten Teil auf die Darmfäulnis (bei Entstehung von Phenol, Kresol, Indoxyl etc.) zurück, ist allerdings erst bei Ansteigen über 0,3 g pro Tag als pathologisch zu bewerten. Eine der Esterschwefelsäuren dagegen hat nichts mit der Darmfäulnis zu tun: Die Chondroitinschwefelsäure.

Man nimmt an, daß der Neutralschwefel des Urins, worunter die Thioschwefelsäure, Rhodanwasserstoffsäure, Oxyproteinsäuren, Taurin, Cystin u. a. verstanden werden, im Gegensatz zu den obengenannten S-haltigen Verbindungen dem endogenen Eiweißstoffwechsel entstammen.

Diese eben beschriebenen Vorgänge sind aber sicher nicht das einzige Schicksal, das das Cystin im Körper erfährt. G. von Bergmann bewies mit seinem Versuch am Gallenfistelhund (28), daß der Taurinanteil der Taurocholsäure aus Cystein:

$$\begin{array}{l} Ch_2SH \\ CHNH_2 \\ COOH \end{array}$$

entsteht.

Daß Cystein in Anwesenheit von O_2 leicht in Cystin übergeht und schon allein an der Luft oxydiert, ist ebenso erwiesen, wie daß Muskelgewebe umgekehrt imstande ist, Cystin zu Cystein zu reduzieren. v. Bergmann zeigte in seinem Versuch, daß die Fütterung mit Cystin die Gallenabsonderung nicht ohne weiteres steigerte. Gab er den Tieren Cholsäure, so stieg die Tauro-Cholsäure-Ausscheidung für einige Tage an, um dann aber wieder abzusinken; wenn er dann sowohl Cholsäure wie Cystin verfütterte, stieg die Ausscheidung wieder an. Untersuchungen von Foxter und Hooper (29) führten diese zu der Annahme, daß das Cystin, welches zur Bildung von Taurin führt, dem endogenen Eiweißstoffwechsel entstamme, da sie beim Hunde bei reiner Kohle-

hydratzufuhr beobachteten, daß die Tiere eine gleichmäßige wenn auch niedrigere Taurocholsäureausscheidung zeigten, die bei Zulage von Fleisch anstieg. Fraglich bleibt dabei, ob dies Resultat auf das zugeführte Cystin oder auf eine Mehrproduktion von Cholsäure zurückzuführen ist. — Wohlgemut (30) erwies, daß diese Dinge beim Kaninchen wesentlich einfacher liegen. Sein Versuch zeigte, daß diese Tiere scheinbar nicht über Vorräte an Cystin oder Taurin verfügen; bei ihnen führten Cystingaben allein zu einer Vermehrung der Taurocholsäureausscheidung.

Das Verhalten des Menschen ist nicht bekannt. — Rothera (31) schloß aus dem Umstand, daß Zufuhr von Cholsäure beim Menschen keine Abnahme des Harnschwefels erzeugte und daß oral in Form von Cystin gegebenes S quantitativ mit dem Harn ausgeschieden wurde, daß eine Bildung von Taurin aus Cystin beim Menschen nicht stattfände. Nach dem Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie (s. o) ist die Friedemannsche Theorie über die Entstehung der Taurocholsäure aus dem Cystin über die Cystinsäure nicht sehr wahrscheinlich, da Taurin erfahrungsgemäß kein intermediäres Stoffwechselprodukt ist. Naheliegender erscheint die Hypothese von Blum. Dieser vermutet, daß die Cholsäure im Körper an Cystin gebunden wird, so daß die reaktionsfähige NH_2-Gruppe des Cysteins gebunden ist und dem gewöhnlichen Desaminierungsprozeß nicht unterliegt, während Dekarboxylierung und Oxydation an der Schwefelgruppe des Cystins stattfindet:

CH_2 SH	CH_2 SH	
CH $NH_2 \cdot C_{23}H_{39}O_3$	CH NH— OC·$C_{23}H_{39}O_3$	$CH_2 \cdot SO_3H$
COOH	COOH	CH_2NH — OC · $C_{23}H_{39}O_3$
Cystein	Cholsäure	hypoth. Cholylcystin Taurocholsäure

Wie im einzelnen die Vorgänge im lebendigen Organismus auch sein mögen, man vermutet wohl zu Recht, daß nur ein kleiner Teil des Cystins zur Taurocholsäure-Bildung verwendet wird. Beim Hunde hat man ermittelt, daß 8 — 30% des als Eiweiß zugeführten Schwefels dazu vom Körper benutzt werden (die kleineren Prozentzahlen gelten für höhere Eiweißzufuhr).

Vielleicht die wichtigste Aufgabe des Cystins und seiner Derivate sind in deren Beziehungen zur Zellatmung gegeben. Schon im Jahre 1904 konnte Hefter ((32) auf Grund seiner Untersuchungen an Geweben mit der Nitroprussidreaktion die Annahme aussprechen, daß die Reduktion von S zu SH_2 im Gewebe voraussichtlich von in

den Zellen vorhandenen leicht oxydablen Eiweißkörpern hervorgerufen würde. In späteren Versuchen zeigte dann Hefter weiter auf (33), daß bestimmte Sulfhydrylverbindungen wie Thioglykolsäure, Thiomilchsäure und Cystein S bei gewöhnlicher Temperatur zu reduzieren imstande seien. Diese Versuche wurden von Arnold (34) vervollständigt dadurch, daß er nachweisen konnte, daß auch bei enteiweißten Organextrakten die Nitroprussidreaktion positiv ausfiele. Er glaubt, daß die in allen Geweben nachgewiesenen Stoffe mit Sulfhydrylgruppen identisch mit dem Cystein seien. — Mathews und Walker (35) und nach ihnen viele andere wie z. B. Kühnau und Morgenstern (36) stellten in wertvoller Arbeit fest, wie die oxydierte Disulfid-Form: Cystin im Körper reduziert wird und umgekehrt letzteres wieder zu Cystin oxdiert werden kann. Das Maximum der Oxydationsgeschwindigkeit findet bei einem p_H von 7,4 statt, das also der Wasserstoffionenkonzentration des normalen Blutes entspricht (22). Wird der p_H-Wert nach der sauren Seite hin verschoben, hört die Autoxydation auf. Warburg zeigte außerdem, daß die Autoxydation des Cysteins an die Gegenwart von Eisen geknüpft ist, was von Abderhalden und Wertheimer zunächst bestritten, von Harrison aber bestätigt wurde (16). Auch die Anwesenheit von Spuren von Kupfer als Katalysator beschleunigten die Atmungsvorgänge der Gewebe. Cystin ist der H-Acceptor und legt H fest, und begünstigt somit die Entstehung des oxydierten Produktes. Cystein als H-Donator hat den umgekehrten Effekt. Dieses System Cystin Cystein ist darum für den intermediären Stoffwechsel von größter Wichtigkeit, weil es eine Reihe anderer Gleichgewichtszustände beeinflußt und sozusagen als Puffer für die Oxydo-Reduktionsprozesse wirkt. So wird bei Zugabe von Cystin die Umlagerung von Aldehyden zu Säure hervorgerufen, während bei Zugaben von Cystein mehr Alkohol entsteht. Auch das Gleichgewicht Oxybuttersäure Acetessigsäure wird durch Cystin nach rechts, durch Cystein nach links verschoben. Ebenso wird die Oxydation der Milchsäure durch Anwesenheit von Cystin beeinflußt (16).

Die stetig sich im Körper vollziehende Umformung von der Disulfid- zur Sulfhydrylform tritt in völlig gleicher Weise auch an den cystinhaltigen Peptiden auf. Die weitaus überragendste Bedeutung im Körpergeschehen hat hierbei das 1921 von Hopkins aufgefundene Glutathion (37). Es ist das Tripeptid aus Glutaminsäure, Cystein und Glykokoll, was wie Cystin-Cystein in der oxydierten wie redu-

zierten Form vorkommt, reversibel ist und so ein dynamisches Gleichgewichtssystem des Organismus darstellt. 1925 konnte Tumicliffe (38) der Wissenschaft eine Methode zur Verfügung stellen, durch die man den Glutathiongehalt der einzelnen Gewebe durch Titration genau messen konnte. Dadurch wurde es möglich, das Glutathion als Bestandteil fast aller Zellen zu erkennen. Die französischen Forscher Blanchetière, Melon, Leon Binet und Arnaudet stellten nicht nur den verschiedenen Gehalt der Organe an Glutathion fest, sondern konnten auch in ihren Versuchen (39 u. 40) zeigen, daß voraussichtlich die Nebenniere an erster Stelle für die Synthese des Glutathions im Körper in Frage kommt. Die Versuche von Marenzi und Lacleau (41) von Leon Binet und Arnaudet (42), von Schelling (43, Abderhalden (44) und vielen anderen ergaben das übereinstimmende Resultat, daß eine cystinarme Ernährung sowohl wie perorale Zugaben von Cystin von direkt nachweisbarem Einfluß auf Glutathionsmangel bezw. Glutathionanreicherung der Organe war, und daß die Atmungsintensität der Gewebe in Abhängigkeit von dessen Glutathionsgehalt stand.

Die Zusammenstellung von Schreiber (22) über den Einfluß des Glutathions auf den intermediären Kohlehydratstoffwechsel wie seine Fähigkeit, die für den Eiweißstoffwechsel bestimmten Fermente (z. B. Papain, Kathepsin) zu aktivieren, enthalten einen weiteren Beitrag zur Frage der vielseitigen Bedeutung des Glutathions im Organismus. Daß Zellteilung und Wundheilung, Keratinisierung und Entgiftungsprozesse des Körpers mit erhöhtem Glutathiongehalt der betreffenden Gewebe bezw. mit erhöhtem Glutathionverbrauch einhergehen (22), leitet bereits über zur Erkenntnis der Bedeutung des Glutathions im pathologischen Stoffwechselgeschehen.

Aus der Fülle der diese Fragen behandelnden Arbeiten seien nur einige wenige herausgegriffen, um einen Einblick in diese Probleme zu gewinnen.

Abderhalden und Wertheimer (45) fanden nach vorausgegangener Hungerperiode an Hunden nach Zufuhr von Brombenzol zunächst keine oder nur geringfügige Merkaptursäurebildung, wobei es sich nicht etwa um ein Versagen des Organismus handelte, da nach Zufuhr von Cystin sofort Merkaptursäurebildung und -Ausscheidung eintrat. Scheinbar, so führen die Verfasser aus, stehen Cystin bezw. Cystein zur Merkaptursäurebildung nicht zur Verfügung, solange der Körper genötigt ist, die während der Hungerperiode entstandenen Lücken (Neubildung von Eiweiß, Insulin, Glu-

tathion usw.) auszufüllen. Rhode (46) konnte bei Versuchen mit Kaninchen erweisen, daß Gaben von Phenol, Bromphenol oder Brombenzol bei gleichzeitiger Verfütterung von Cystin zu 33% als Esterschwefelsäureen wieder ausgeschieden werden. Arbeiten von Voegtlin (22) beschreiben die Entgiftungsvorgänge durch Cystein, Glutaminsäure und am wirksamsten durch Glutathion bei arteficieller Arsen- und Blausäurevergiftung. Abgesehen von den direkten Entgiftungspaarungen ist anzunehmen, daß die katalytischen Eigenschaften des Glutathions durch Aktivierung des Stoffwechsels in den Zellen wesentlich zur Entgiftung des Körpers beitragen.

Bach (47) führte an Hand seiner Untersuchungen an 15 Perniciosa-Kranken aus, daß der relative Glutathionsgehalt der Erythrozyten in allen Fällen erhöht war, trotz absolut erniedrigter Glutathionwerte gegenüber dem Gesunden. Verfasser bringen diese Beobachtung in Zusammenhang mit der Hopkinschen Theorie der Rolle des Glutathions als Hilfssystem bei biologischen Oxydationen. Bei Lichtwitz (1) finden wir die Versuche von Thompson und Voegtlin angeführt, die den Glutathiongehalt bei der Tumorkachexie im ganzen Organismus herabgesetzt fanden; außerdem überwiege im Tumorgewebe die Disulfidform des Glutathions. Kamei und Sasaki (48) erwiesen, daß bei Schilddrüsenverfütterung von 0,005 g pro Tag Vermehrung des reduzierten Glutathions in Gehirn, Niere und Leber und etwas in Milz und Hoden zu finden wäre; wohingegen Exstirpation der Schilddrüse mit Verminderung von Glutathion im Gehirn einherginge. In den Arbeiten von De Cavo und Giani (49) und vor allem bei Jusatz (50) wurde dargestellt, daß der Glutathiongehalt der Gewebe die Ascorbinsäure vor Oxydation schützte und daß Glutathion und Ascorbinsäure Einfluß auf die Antikörperbildung hätten und während der Bildung derselben vermehrt verbraucht würden.

Die Anführung weiterer Arbeiten über Zusammenhänge von pathologischen Zuständen und Glutathiongehalt der Gewebe würde an dieser Stelle zu weit führen, da es kaum ein Krankheitsbild gibt, das auf diese Vorgänge hin nicht untersucht ist. Daß bei diesen vielfältigen Befunden der Gedanke nahe lag, Stoffe, die SH und SS Gruppen enthalten, zur Therapie von Erkrankungen heranzuziehen, liegt auf der Hand. Ich möchte an dieser Stelle von Allem auf die Arbeiten von Heubner und Meyer Bisch (51) hinweisen, die die Bedeutung der Schwefeltherapie bei chronischen Gelenkerkrankungen aufzeigten. Das viel verwandte Präparat Detoxin soll die thera-

peutische Wirkung des Cystins bezw. Glutathions erwiesen haben und durch seine hochmolekulare Beschaffenheit eine besondere Widerstandskraft gegenüber dem zu schnellen Abbau im Organismus besitzen (22).

Der Vollständigkeit halber sei noch kurz der pathologische Tatbestand der „Cystinurie" gestreift. Die Cystinurie ist eine familiär auftretende erbliche Konstitutionsanomalie, die meist Männer betrifft (23). Es gibt leichtere Fälle, bei denen Cystin nur bei Belastung durch Nahrung, mittelschwere Fälle, bei denen auf Belastung mit Lysin und Arginin Cystin und außerdem Diamine ausgeschieden werden und schließlich die schwerste Form von Cystinurie, bei der auch spontan ohne Belastung nicht nur Cystin und Diamine, sondern auch weitere Aminosäuren ausgeschieden werden. Unter den verschiedenen Ansichten über die Art dieser Störungen gibt Tannhauser der Theorie den Vorzug, die die Cystinurie als partielles Versagen des Desaminierungsprozesses in der Leber auffaßt. Die Tatsache, daß in schwereren Fällen von Cystinurie auch Tyrosin, Leucin, Tryptophan und Lysin, sowie die Diamine Cadaverin und Putrescin im Harn unabgebaut nachzuweisen waren, spricht unbedingt für diese Auffassung. Auch bei Krankheiten, die mit schwerer Leberschädigung einhergehen, wie akuter gelber Leberatrophie, schwerstem Salvarsanikterus und Phosphorvergiftung wurde unter anderem Cystinausscheidung im Harn festgestellt.

Da beim Cystinuriekranken eine komplete Störung des Cystinabbaues niemals vorliegt, kommt es auch nicht zu schweren Allgemeinstörungen des Wachstums und der Ernährung. Darum ist sie an und für sich eine ungefährliche Stoffwechselstörung, die erst durch die Komplikation der Entstehung von Cystin-Nierensteinen unter Umständen ein schweres Krankheitsbild zur Folge hat. Durch eiweißarme Kost gelingt es, die Cystinausscheidung herabzusetzen, wenn auch nicht aufzuheben, da Cystin auch endogen durch Zellmauserung entsteht. Umber stellte bei konstitutioneller Cystinurie Cystininfiltrate entzündlicher Natur in der Muskulatur fest, wie vor ihm Abderhalden und Kaufmann bei atrophischen Säuglingen in Leber und Milz punktförmige Cystininfiltrate gefunden hatten (23).

Nachdem in dieser Arbeit bisher versucht worden ist, ein Bild von der Bedeutung des Cystins im Organismus zusammenfassend vor Augen zu führen, würde es nunmehr von Interesse sein, festzustellen, in welcher Menge Cystin am zweckmäßigsten dem Körper

zugeführt werden muß und in welcher Form es am besten vom Organismus ausgenützt werden kann.

Aus einer Arbeit von Sullivan (52) und seinen Mitarbeitern geht hervor, daß bei einer sonst vollkommen suffizienten Grundnahrung Hinzufügung von teils allein, teils gemischt gegebenen Aminosäuren von 20% schwere Vergiftungserscheinungen auftreten ließen. Die Giftigkeit der einzelnen Aminosäuren und die bestimmter Gemische wiesen starke Unterschiede auf. Barnet Sure (7) konnte in einem Versuch zeigen, daß bei einer Ernährung, in der das Lactalbumin als Eiweißträger verwendet wurde, normales Wachstum gewährleistet war, wenn 1% des gesamten Eiweißes in Form von Cystin zugefügt wurde. Wurde hingegen das Lactalbumin bis zu 9% der Nahrung herabgesetzt, garantierten diese Cystingaben die Vollwertigkeit der Nahrung nicht mehr. So kann man aus diesem Versuch die Folgerung ziehen, daß es nicht allein auf die Höhe des Cystingehaltes der Nahrung ankommt, sondern ebensosehr auf das Mischungsverhältnis der verschiedenen Aminosäuren wie auch auf die Größe der täglich konsumierten Eiweißmenge überhaupt.

Versuche von Howard Lewis (53) und Robert Wilson (54) ergaben, daß die Resorptionsgeschwindigkeiten von Aminosäuren im Magendarmkanal der gesunden weißen Ratte unabhängig ist von der absoluten Menge und der Konzentration der Aminosäuren. Die Resorption verfütterten Na-Cystins wurde über 4 Stunden verfolgt. Die resorbierte Menge war für jede Stunde die gleiche und betrug 30,5 mg. Die Resorption des Cystinhydrochlorids erfolgte langsamer.

Aus dem schon oben angeführten Versuch von Martin und Gardner (13) über die Wollproduktion beim Marinoschaf geht hervor, daß schon Gaben von 5 mg täglich zum Auftreten eines Haarkleides bei hereditär haarlosen Ratten führten.

Diese Arbeiten mögen bestätigen, daß der gesunde Körper selbst bei Ueberangebot von Cystin (falls die toxische Dosis nicht überschritten wird) dieses nur soweit resorbiert, wie es zum jeweiligen Bedarf erforderlich ist und daß voraussichtlich bereits minimale Mengen genügen, um im allgemeinen den Cystinbedarf des Körpers zu decken.

Das Cystin kommt sowohl als l- wie als d-Cystin, sowie als racemisches Gemisch vor. Diese verschiedenen Formen des Cystins sind auf ihre biologische Wertigkeit untersucht worden. Uebereinstimmend wurde von Vigneaud (55) und Stekel (56 und 57) in Versuchen an Kaninchen wie am Hunde festgestellt, daß das d, l-

Cystin im Vergleich zum l-Cystin nur teilweise verwertet wurde und daß das d-Cystin das l-Cystin bei Wachstumsversuchen nicht ersetzen konnte. Es muß angenommen werden, daß der Abbau von d- und l-Cystin auf verschiedenem Wege im tierischen Organismus erfolgt und das d-Cystin nicht zum Aufbau der Gewebe herangezogen werden kann.

Hiermit möchte ich den summarischen Ueberblick über das Cystinproblem abschließen. Die Beziehungen des Cystins zu den Oxydationsprozessen geht wohl aus dieser Literaturübersicht hervor. Das Cystin ist mit die wichtigste derjenigen Aminosäuren, die am tiefsten in das Getriebe des intermediären Stoffumsatzes eingreifen, und zwar auch ganz abgesehen von dem Schicksal, das es selbst bei seiner Körperpassage als Bestandteil des Nahrungseiweißes erfährt. So haftet auch, was hier noch angefügt sei, dem Cystin eine spezifisch dynamische Wirkung an. Rapport und Bear (59) gaben einem Hunde 10 g Cystin und beobachteten einen erhöhten Stoffwechsel von 9% während einer Periode von 4 Stunden. Es teilt diese Eigenschaft mit anderen Aminosäuren. Diese spezifisch dynamische Wirkung hat nichts zu tun mit der die Oxydationen und Reduktionen regelnden Tätigkeit beim Umsatz im intermediären Stoffwechsel. Aber bei der spezifisch dynamischen Wirkung handelt es sich jedenfalls doch auch, wie der Name schon besagt, um dynamische Wirkungen, und wenn wir gehört haben, daß das Cystin auch als Fermentaktivator in Tätigkeit treten kann, dann liegt diese Eigenschaft auf derselben Linie wie die eben genannten Wirkungen. Wir erfahren also, daß das Cystin abgesehen davon, daß es selbst oder in seinen Derivaten Bausteinlieferant für Körpersubstanzen ist, dynamische Wirkungen im Körpergeschehen ausübt, die sich in unterschiedlicher Richtung zeigen.

Nachdem nun durch die Arbeiten im Bickelschen Laboratorium gezeigt worden war, daß das Nahrungseiweiß in Abhängigkeit von der Beschaffenheit seiner zur Resorption gelangenden Derivate, ganz abgesehen von der spezifisch dynamischen Wirkung, eine Art Dauerregulation der Oxydationen im Zwischenstoffwechsel vollbringt, mußten derartige Wirkungen, wenn diese Vorstellung richtig war, auch einzelne Aminosäuren zustande bringen.

Die Wirkungen, um die es sich hier handelt, zeigen sich im chronischen Versuch an der Lage der Harnquotienten C : N, Vacat O : N unter der Voraussetzung bestimmter Versuchsbedingungen. In der Tat gelang es auch in Versuchen an Gruppen von weißen Ratten, denen man eine einzelne Aminosäure oder ein synthetisch hergestell-

tes Aminosäuregemisch aus kristallisierten Aminosäuren zu einer definierten Versuchsnahrung zusätzlich gab, Veränderungen in der Lage der Harnquotienten C: N und Vacat O: N nachzuweisen. Beispiele hierfür finden sich bei A. Bickel (58). Hier sind auch schon Systinversuche mitgeteilt worden. Diese Versuche knüpfen an eine Beobachtung französischer Forscher (Marenzi, Lacleau und Braier (60) an. Sie hatten zwei Gruppen weißer Ratten mit einer definierten gemischten Nahrung gefüttert, in der Milcheiweiß, also Casein, im wesentlichen der Nahrungs-N-Träger war. Die eine Gruppe erhielt Cystin als Zulage. Von Zeit zu Zeit wurde jeweils ein Tier bei Gabe von destilliertem Wasser nüchtern gehalten, dabei die 24-stündige Harnmenge dieses Tieres gesammelt und in ihr der Kohlenstoffquotient C: N bestimmt. Bei den Cystintieren lag er im Mittel bei 0,54, bei den anderen bei 0,96. Bemerkenswert ist aber, daß bei einem Teil der Tiere jeder Gruppe die Kohlenstoffquotienten die gleiche Größenordnung aufwiesen, nämlich bei jeweils 6 Tieren zwischen 0,56 und 0,94 lagen. Die Cystinzulage hatte also nur bei einem Teil der Tiere zu einer so tiefen Quotientensenkung geführt, daß sie ganz außer dem Bereich derjenigen Werte lag, die die Quotienten der ohne Beigabe von Cystin ernährten Tiere aufwiesen. Es zeigen diese Versuche an Einzeltieren zugleich auch, daß das Ausmaß der Wirkung einer zusätzlich zum Nahrungseiweiß verabfolgten Aminosäure auf den Harnquotienten selbst bei gleicher Versuchsanordnung nicht unerhebliche Schwankungen von Fall zu Fall erkennen läßt, wobei aber die Wirkungsrichtung gewahrt bleibt.

Laclau, Marenzi und Braier hatten das Cystin zusätzlich zu einer Nahrung gegeben, in der das Milcheiweiß der Nahrungs-N-Träger war, das als solches, wie hier als bekannt angenommen werden darf, eine niedrige Harnquotientenlage involviert. Ergänzt wurden diese Versuche der französischen Forscher durch Experimente im hiesigen Laboratorium, über die Bickel (58) ebenfalls in seiner genannten Schrift bereits kurz berichtet hat. Bei Versuchen an Ratten, die mit einer gemischten Nahrung gefüttert worden waren, in der Casein der alleinige Nahrungs-N-Träger gewesen war, hatte sich gezeigt, daß zusätzliche l-Cystingabe zu dieser Nahrung die Mittelwerte für C: N unverändert läßt oder senkt, während die Werte für Vakat O: N ansteigen. Gleiches trat bei eiweißfreier Ernährung auf, wenn periodenweise eine Cystinzulage erfolgte. Andererseits hatte eine zusätzliche Cystingabe bei einer im wesentlichen aus Linsenmehl oder Kartoffeln bestehenden Nahrung, die eine erhöhte Harn-

quotientenlage bedingt, bei den Ratten zu einer weiteren Erhöhung beider Harnquotienten geführt.

Diese Beobachtungen waren die Veranlassung zu den Versuchen, über die ich im folgenden berichten werde. Da bekanntlich das tierische Eiweiß in seinen resorptionsfähigen Derivaten durch eine bestimmte Mischung gewisser Aminosäuren — unter denen das Cystin eine größere Rolle spielt — im Gegensatz zum vegetabilischen Eiweiß ausgezeichnet ist und das sicher auch für das Milcheiweiß trotz der absoluten Cystinarmut gilt, war es von besonderem Interesse, nun einmal auch am Menschen zu untersuchen, wie sich die zusätzliche Cystingabe zu einem Nahrungsgemisch auf die Harnquotientenlage auswirkt, dessen Eiweißträger entweder unter vorzüglicher Verwendung von Kasein solche waren, mit denen nach der Bickelschen Tabelle (Literatur s. o.) niedrige Harnquotienten verkoppelt sind oder aber unter Verwendung von Vegetabilien zu denen gehörten, die mit hoher Harnquotientenlage vergesellschaftet sind. Um die Diät den praktisch bei der menschlichen Ernährung vorkommenden Verhältnissen anzupassen, wurde nicht, wie in den erwähnten Tierversuchen, eine Diät gegeben, deren Eiweiß entweder nur vom Kasein oder nur von der Kartoffel geliefert wurde, sondern in beiden Fällen bestand das Nahrungseiweiß aus mehreren, aber jeweils gleichsinnig auf die Harnquotienten wirkenden eiweißhaltigen Nahrungsmitteln. Daß hierbei die durch die zusätzliche Cystingabe eventuell auftretende Aenderung der Quotienten ebenso sein mußte wie bei einer Nahrung, in der entweder nur das Kasein oder nur die Kartoffel das Nahrungseiweiß lieferte, war damit jedoch noch nicht gesagt. Am Menschen ließ sich aber der Versuch mit der vegetabilischen Nahrung auf längere Sicht nur durchführen, wenn die tägliche Eiweißmenge wesentlich unter dem üblichen Maß von 80 — 85 g für den 70 kg schweren Menschen lag. Denn bei Zugrundelegung des normalen Eiweißkostmaßes ist bei der vegetabilischen Nahrung gleichzeitig ein so großer Verzehr von Nahrungsballaststoffen erforderlich, daß erfahrungsgemäß schwere Darmstörungen fast unausbleiblich sind. Es wurden darum als tägliche Eiweißration rd. 0,6 — 0,7 g pro 1 kg Körpergewicht angenommen. Bei dem Versuch, in dem Kasein, Weizen und Reis das Nahrungseiweiß lieferten, kamen 0,67 g Eiweiß, bei dem Versuch, in dem ausschließlich Vegetabilien die Nahrungs-N-Träger waren, kamen 0,64 g Eiweiß auf 1 kg Körpergewicht.

Wie die Versuche zeigen, war auch bei der Mischung dieser verschiedenen eiweißhaltigen Nahrungsmittel die Harnquotientenlage

nicht anders als in den Fällen, in denen entweder nur Kasein oder nur die Kartoffel der Nahrungseiweißträger war. Dabei muß jedoch berücksichtigt werden, daß in beiden Fällen die quantitative Eiweißunterernährung von sich aus bereits eine gewisse Hochlage der Harnquotienten bedingte.

Der Versuch mit der Kasein-Weizen-Reiseiweißnahrung wurde an mir selbst, der andere Versuch mit der rein vegetabilischen Eiweißnahrung an meiner Frau ausgeführt. Jeder Versuch zerfiel in vier Perioden. Jeweils in der zweiten und vierten Periode wurde die l-Cystinzulage verabfolgt. Der erste Versuch dauerte 20 Tage, der zweite 19 Tage. Dazu kamen noch je drei Tage vor Analysenbeginn in der ersten Periode, an denen die Diät bereits eingehalten wurde, um eine Einstellung des Körpers darauf zu erzielen.

Die Methoden, nach denen im Bickelschen Laboratorium die Harnanalysen gemacht werden, sind folgende: Der Stickstoff des 24 stündigen Sammelharns wird nach der Kjeldahlschen Halbmikromethode, der elementare Kohlenstoff nach der Mikromethode von Nicloux-Osuka (61) und der Vakat-Sauerstoff nach der Mikromethode von Müller-Kanitz (62) bestimmt. Aus den Tageswerten der Analysen jeder Periode werden die Periodenmittelwerte für C, Vakat O und N berechnet. Durch Division dieser Periodenmittelwerte erhält man dann die Periodendurchschnittsquotienten, nämlich den Kohlenstoffquotienten C:N nach Voit und den Oxydationsquotienten Vakat O:N nach H. Müller.

Die Berechnung des Kalorien- und Eiweißgehaltes der Nahrung erfolgte nach den Schallschen Tabellen. Es handelt sich also nur um approximale Werte. Auch der Kot-N wurde nicht analysiert, denn die Aufstellung einer genauen N-Bilanz war für die Fragestellung meiner Arbeit nur von untergeordneter Bedeutung.

Es soll nun zunächst der Versuch mit der Kasein-Weizen-Reiseiweißdiät besprochen werden. Zur Diät ist die Diättabelle A einzusehen, nach der zu den Kasein-Weizen-Reisgaben als Eiweißträgern zur Deckung des Kalorienbedarfs noch 50 g Butter, 50 g Gänseschmalz, 100 g Zucker, 100 g getrocknete Aepfel und 50 g Rosinen gegeben wurden mit einem Gesamtkaloriengehalt von 2372 kal. —

Zu den Analysen vgl. die Analysentabellen B und C mit der Vierteilung des angestellten Doppelversuches. In der ersten Periode des Versuches wurde die genannte Diät wie erwähnt allein verabfolgt. In der zweiten Periode wurden täglich 5 g l-Cystin zugelegt. Daran schloß sich eine Zwischenperiode von zwei Tagen, in der die Diät

ohne Cystin gegeben wurde und ohne daß analysiert wurde. Dann wurde an drei Tagen wieder analysiert und als sich eine Stetigkeit der Werte entsprechend der ersten Periode ergeben hatte, wurde nunmehr eine tägliche Cystinzulage von 6 g gegeben.

Das Ergebnis dieses Versuches ist nun folgendes: Auf den ersten Blick ergibt sich bei einem Vergleich der jeweils ersten mit den zweiten Perioden eine ziemliche Gleichförmigkeit der Werte, die keine Handhabe zu Schlüssen von irgendwelchem Ausmaß zu bieten scheint. Beim Harn-N ist die Gleichförmigkeit in den unter sich zusammenhängenden Perioden am stärksten ausgeprägt. Mit 49,3 g Eiweiß enthielt die Nahrung etwa 7,9 g N. Diese Eiweißmenge liegt über dem Eiweißminimumwert. Angesichts des gleichbleibenden Körpergewichtes und des Verhaltens des Harnstickstoffes dürfte demnach der N-Bedarf des Körpers hinreichend gedeckt gewesen sein. Gerade bei der Annahme einnes gewissen N-Gehalts des Kotes kann man bei einem Nahrungs-N-Gehalt von 7,9 g und einem Harn-N-Gehalt von 6,8 g in der ersten Periode des ersten Versuches und von 5,5 g in der ersten Periode des zweiten Versuches Stickstoffgleichgewicht oder schwach positive N-Bilanz annehmen. In den Cystinperioden beider Versuche ist bei den Werten von 6,7 g und 5,8 g N ebenfalls ungefähres Stickstoffgleichgewicht zu vermuten. Eine Aenderung in der Quotientenlage von C: N und O: N beträfe demnach eine Aenderung des jeweiligen ersten Faktors.

Nun tritt aber eine Aenderung für den C: N Quotienten, auf den sich ja die Versuche von Lacleau, Marenzi und Braier bezogen, bei unserem Versuch nicht ein. Differenzen von Zehntelgramm sind ohne Gewicht, noch dazu wo es sich bei der geringen Zahl der Versuchstage und der aus ihnen resultierenden Durchschnittswerte nur um Annäherungswerte an die eigentlichen Mittelwerte handelt, die man sich auch geringfügig geändert denken kann. Auch wenn wir die Werte für Harn-C in den zusammengehörenden Perioden betrachten, finden wir sie nicht in systematischer Weise verändert. Ein geringfügiges Ansteigen der Periodenmittelwerte im Ganzen um ein halbes Gramm, nämlich von 6,85 g auf 7,36 g in der ersten Periode und von 5,49 g auf 6,09 g in der zweiten darf wohl außer Betracht bleiben.

Dieser negative Befund deckt sich nun aber insofern durchaus mit dem Ergebnis der Versuche von Lacleau, Marenzi und Braier, als diese bei ihren Rattenversuchen mit Kasein als Nahrungseiweiß nur bei einer Gruppe von Tieren durch Cystingaben eine

wesentliche Aenderung des Kohlenstoffquotienten im Sinne einer Senkung erzielten, während bei jeweils sechs Tieren die Kohlenstoffquotienten die gleiche Größenordnung aufwiesen. Damit wird aber zugleich auch die Richtigkeit der Resultate erwiesen, die im Bickelschen Laboratorium unter den gleichen Bedingungen im Rattenversuch erzielt wurden. Es hatte sich dort (58) gezeigt, daß zusätzliche Cystingaben zu einer Nahrung mit Kasein als alleinigem Nahrungseiweißträger die Mittelwerte für C: N unverändert läßt oder senkt.

Der gleiche Rattenversuch im Bickelschen Laboratorium hat aber wie erwähnt ergeben, daß im Gegensatz zum Stillstand bezw. der Senkung der Kohlenstoffquotienten bei der Kasein-Eiweiß-Nahrung nach Cystinzulage die Werte für Vakat O: N ansteigen. Vergleichen wir damit unseren Versuch am Menschen, so können wir ebenfalls ein wenn auch geringes Ansteigen der Mittelwerte von 1,42 auf 1,75 bezw. von 1,54 auf 1,65 beobachten. Betrachten wir jedoch die Einzelwerte innerhalb der betreffenden Rubriken, so resultiert dieses gewisse Ansteigen nicht aus einer geringen gleichförmigen Bewegung, sondern wir haben jeweils am anderen Tage nach Eintreten der Cystinzulagen ein ruckhaftes Anziehen der Werte; so von 1,42 auf 2,32 in der ersten und von 1,54 auf 2,02 in der zweiten Periode. Diesem starken und plötzlichen Anstieg folgt dann ein ebenso plötzliches und dauerndes Absinken auf die früheren Werte am nächsten und den folgenden Tagen. So haben wir den Uebergang von 2,32 auf 1,63, 1,32, 1,43 in der ersten und von 2,02 auf 1,57, 1,47, 1,56 in der zweiten Periode. Die Cystingabe wirkt sich also schlagartig in einem Anziehen der Oxydationsquotienten aus und hört ebenso schlagartig wieder auf. Das Anziehen dieses Quotienten bedeutet demnach, da die Werte für das ausgeschiedene Harn-N im wesentlichen dieselben bleiben, eine entsprechende Aenderung in der Oxydationslage des Körpers.

Eine Betrachtung des Verhältnisses von Vakat O: C in diesem Versuch liefert keine besonderen Ergebnisse. Ebenso fehlen Anhaltspunkte dafür, daß die geringe Steigerung der zusätzlichen l-Cystingabe um 1 g — in dem zweiten Versuch wurde 1 g Cystin mehr gegeben als in dem ersten — sich in irgendwie belangvoller Art ausgewirkt hätte.

Wir halten also als Ergebnis fest, daß in Uebereinstimmung mit den Tierversuchen der Kohlenstoffquotient sich nicht in systematischer Weise ändert, wogegen die Werte für Vakat O : N ein ebenso plötzliches wie kurzfristiges Ansteigen aufweisen, dem ein Zurücksinken auf den alten Wert folgt.

Ich wende mich nunmehr der Besprechung des zweiten Versuches zu. In der ersten Periode dieses zweiten Versuches am Menschen wurde in Analogie zu dem Vorgehen beim Kaseinversuch die genannte Vegetabiliendiät (vgl. Tabelle A) allein gegeben. Es folgte die Zulage von täglich 5 g l-Cystin in der zweiten Periode, dann eine Zwischenperiode von wiederum zwei Tagen mit der gleichen Diät ohne Cystin und ohne Analyse. Dann wurde an zwei Tagen wieder analysiert, und als sich hierbei zeigte, daß sich der Stoffwechsel wieder auf die dieser Diät zustehenden Lage eingestellt hatte, wurde wiederum entsprechend dem ersten Versuch eine tägliche Cystinzulage von 6 g gegeben. Das Ergebnis dieses Versuches war nun ein wesentlich anderes als das bei dem ersten Versuch. Die Cystinzulage bewirkte nämlich eine progressive Steigerung beider Harnquotienten, die bei Vakat O: N sehr erheblich war, bei C: N wesentlich geringer, aber doch unverkennbar ausgeprägt. An den absoluten Werten für C, Vakat O und N war folgendes zu sehen: Obgleich in den Perioden, in denen die Diät ohne Cystin gegeben wurde, die Harnquotientenwerte bei C: N fast völlig, bei Vakat O: N annähernd übereinstimmten, waren die absoluten Mengen für C, Vakat O und N in der zweiten Periodenserie gegenüber der ersten stark erhöht. In beiden Perioden, in denen Cystin zugegeben wurde, gingen die absoluten Werte für C, Vacat O und N zurück im Vergleich zu der jeweils vorausgehenden Periode ohne Cystin. An diesem Rückgang nahm aber vor allen Dingen der Harnstickstoff verstärkten Anteil, so daß eben als Resultat die oben geschilderte Harnquotientenerhöhung zustande kam. Es zeigte sich bei diesem Versuch eine N-retinierende Wirkung des Cystins beim Menschen, wie sie früher bekanntlich wiederholt beim Tier gesehen worden war (Abderhalden u. a.).

Bemerkenswert scheint ferner, daß durch die Steigerung der Cystindosis in den zweiten Perioden die Wirkung auf die Harnquotienten keine Verstärkung erfahren hat. Die mittlere Lage für C: N war in beiden Fällen 1,67, die für Vacat O: N im ersten Versuch 3,84, im zweiten Versuch 3,17.

Zur N-Bilanz ist folgendes zu sagen:: Mit 44,7 g Eiweiß enthielt die Nahrung etwa 7,2 g N. Diese Eiweißmenge liegt auch für eine rein vegetabilische Ernährung über dem Eiweißminimumwert. Man kann darum unterstellen, daß angesichts des gleichbleibenden Körpergewichtes und des Verhaltens des Harnstickstoffs der N-Bedarf des Körpers auch hier hinreichend gedeckt war. Selbst unter der Annahme eines größeren N-Gehaltes des Kotes, wie er bei einer rein

vegetabilischen Ernährung üblich ist, kann man bei einem Nahrungs-N-Gehalt von 7,2 g und einem Harn-N-Gehalt von 5,9 g in der ersten Periode des ersten Teils dieses Doppelversuches Stickstoffgleichgewicht annehmen, während in der ersten Periode des zweiten Teils mit 7,1 g Harn- - N wohl eine schwach negative Bilanz bestand. Die an sich schon sehr hohe Lage der Harnquotienten wurde aber dadurch nicht wesentlich beeinflußt, denn sie hatte in der ersten Periode der beiden Versuche praktisch dieselben Werte. In den Cystinperioden beider Versuche aber kann man mit Sicherheit bei der hier vorhandenen starken Reduktion der Harn-N-Werte mit einer positiven N-Bilanz rechnen. Man muß auch berücksichtigen, daß die erste Periode des zweiten Versuches nur zwei Analysentage hatte und daß wahrscheinlich bei einer größeren Anzahl von Analysetagen die Harn-N-Menge einen etwas anderen Mittelwert gehabt hätte. Da aber in dieser ersten Periode des zweiten Versuches schon an den beiden Analysetagen die C: N - Quotienten fast identisch waren, auf deren Verhalten es ja in vorliegendem Versuch vor allem ankam, da die Versuche von Lacleau, Marenzi und Braier sich ja auch nur auf C: N - Quotienten bezogen und die Aufstellung einer genauen N - Bilanz nicht erforderlich war, genügten in diesem Fall zwei Analysentage.

Allgemein ergibt sich aus diesem zweiten Doppelversuch, daß beim erwachsenen Menschen zusätzliche Cystingabe zu einer vegetabilischen Kost mit mäßigem Eiweißgehalt, die an sich eine hohe Harnquotientenlage unterhält, die erhöhte Harnquotientenlage obendrein noch verstärkt. Vergleicht man diese Beobachtung mit den Ergebnissen der geschilderten Tierversuche, so wird ersichtlich, daß das regulatorische Eingreifen einer zusätzlichen Cystingabe in den intermediären Stoffwechsel in wesentlicher Weise abhängt von dem Charakter des Nahrungseiweißes, zu dem das Cystin zusätzlich gegeben wird.

Gerade auch ein Vergleich der beiden mit der verschiedenen Eiweißdiät angestellten Doppelversuche untereinander betont ja die Bedeutung der spezifischen Wirksamkeit des jeweiligen Nahrungseiweißes in Hinsicht auf die mögliche Rolle des Cystins im menschlichen Stoffwechsel. Denn wenn auch in beiden Versuchen ein Ansteigen der Werte von Vacat O: N zu beobachten war, so zeigte sich doch, daß bei der Kasein-Weizen-Reiseiweiß-Diät nach dem starken und schnellen Ansteigen der Werte nach den Cystingaben offenbar ebenso schnell wieder eine Einregulation auf den alten Stand im Kör-

per erfolgte, während bei der vegetabilischen Eiweißdiät der Organismus auf die quantitativ ja recht kleinen Cystingaben mit einer eindeutigen und anhaltenden Aenderung derjenigen Verhältniswerte reagierte, die für das Studium der intermediären Stoffwechselprozesse neuerdings so bedeutsam geworden sind.

Gleichmäßig durch beide in dieser Arbeit mitgeteilten Versuche wird aber erwiesen, daß die im Bickelschen Laboratorium an Ratten angestellten Versuche in ihren Ergebnissen keine Zufallsbefunde darstellen, sondern daß ihnen grundsätzliche Bedeutung im Zusammenhang der Erforschnug der Vorgänge im menschlichen Zwischenstoffwechsel zukommen.

Tabelle I. Diättabelle

Art des Nahrungsmittels	Menge in g	Eiweißgehalt	Kalorien
Hafermehl	60	8,6	237
Kartoffelflocken getr.	70	5,2	245
grüne Bohnen getr.	50	9,5	147
Karotten getr.	60	5,7	183
Steinpilze getr.	10	3,7	32
Knäckebrot H	100	11,4	345
Butter	50	0,5	385
Johannisbeergelee	30	0,1	98
Zucker	25	—	95
dünner Tee	—	—	—
Zitrone	—	—	—
Summa:		44,7	1767

Tabelle A. Diättabelle

Art des Nahrungsmittels	Menge in g	Eiweißgehalt	Kalorien
Kasein	50	36,0	170
Weizenbrot aus 40% Weizenmehl	100	6,8	260
Reis	100	4,5	326
Getrocknete Aepfel	100	1,0	240
Butter	50	—	393
Gänseschmalz	50	—	493
Rosinen	50	1,0	135
Zucker	100	—	355
Summa:	—	49,3	2372

Tabelle II. Analysentabelle

I. Versuch: Periode 1 Gemüsekost; Periode 2 Gemüsekost + 1-Cystinzulage

Periode 1: Gemüsekost

Versuchstag Nr.	Körpernacktgewicht in kg	Harnmenge in ccm	Harn C mg	Harn Vakat-O mg	Harn N mg	C:N	O:N	O:C
1.	70,5	1000	13 990,0	26 730,0	9490,0	1,47	2,82	1,91
2.	71,0	1150	6 023,7	11 731,2	4121,7	1,46	2,85	1,95
3.	71,0	800	9 950,5	18 984,0	6227,2	1,60	3,05	1,91
4.	70,7	1130	4 617,8	6 872,8	3164,0	1,46	2,80	1,92
5.	70,5	790	8 314,0	17 169,9	5662,7	1,47	3,03	2,07
6.	70,5	750	9 337,5	18 470,3	6499,5	1,44	2,84	1,98
Periodendurchschnittswerte:			8 705,6	16 659,7	5860,8	1,49	2,84	1,91

Periode 2: Gemüsekost + 1-Cystinzulage (5 g)

7.	70,5	1150	3 657,0	7 433,6	2350,6	1,56	3,16	2,03
8.	70,5	1325	9 595,7	21 695,6	6121,5	1,57	3,54	2,26
9.	70,4	1130	8 386,9	18 441,6	5283,9	1,59	3,49	2,20
10.	70,3	1800	6 339,6	12 238,2	3529,0	1,80	3,47	1,93
11.	70,3	1830	7 521,3	14 296,0	3997,7	1,88	3,58	1,90
Periodendurchschnittswerte:			7 100,1	14 821,0	4256,5	1,67	3,48	2,09

Tabelle B. Analysentabelle

Weizen, Reis, Kasein als Nahrungseiweiß

Periode 1:

Versuchstag Nr.	Körpergewicht in kg	Harnmenge in ccm	Harn C mg	Harn Vakat-O mg	Harn N mg	C:N	O:N	O:C
1.	73,7	1400	8576,4	11 180,40	8878,8	0,97	1,26	1,30
2.	73,6	1400	8282,4	11 758,6	7840,0	1,06	1,50	1,42
3.	73,7	1500	5382,0	7 998,0	5649,0	0,95	1,41	1,49
4.	73,5	1300	5335,20	8 284,9	5660,2	0,94	1,46	1,55
5.	73,5	1530	7206,3	10 137,8	6640,2	1,09	1,53	1,41
6.	73,2	1375	6391,0	9 110,8	6476,3	1,01	1,43	1,41
Periodendurchschnittswerte:			6852,9	9 745,0	6857,4	1,00	1,42	1,42

Periode 2: 1-Cystinzulage (5 g)

7.	73,4	2200	12 658,8	24 549,8	10 595,2	1,20	2,32	1,94
8.	73,3	1070	6 708,9	10 029,1	6 141,8	1,09	1,63	1,49
9.	73,1	1100	4 547,4	6 085,2	4 620,0	0,98	1,32	1,34
10.	73,3	1750	6 363,0	8 710,0	5 635,0	1,13	1,43	1,27
11.	73,4	1760	6 551,8	9 384,3	6 603,5	0,99	1,42	1,43
Periodendurchschnittswerte:			7 366,0	11 751,7	6 719,1	1,10	1,75	1,60

Tabelle III. Analysentabelle (Fortsetzung)

II. Versuch: Periode 1 Gemüsekost; Periode 2 Gemüsekost + 1-Cystinzulage

Periode 1: Gemüsekost

Versuchstag Nr.	Körpernacktgewicht in kg	Harnmenge in ccm	Harn C mg	Harn Vakat-O mg	Harn N mg	C:N	O:N	O:C
14.*)	70,3	1240	7 871,5	15 078,4	5381,6	1,46	2,80	1,92
15.	70,4	1700	12 994,8	27 404,0	8853,6	1,47	3,10	2,11
Periodendurchschnittswerte			10 433,2	21 241,2	7117,6	1,47	2,98	2,05

Periode 2: Gemüsekost + 1-Cystinzulage (6 g)

16.	70,5	1120	12 414,8	23 443,8	8545,6	1,45	2,74	1,89
17.	70,0	1280	8 017,9	16 623,9	5053,4	1,59	3,29	2,07
18.	70,5	1350	5 394,6	9 718,7	2740,5	1,97	3,55	1,80
19.	70,4	1320	11 095,9	20 061,3	5728,8	1,94	3,50	1,81
Periodendurchschnittswerte:			9 230,8	17 461,8	5517,1	1,67	3,17	1,89

*) 12. und 13. Tag mit Gemüsekost ohne Analyse.

Tabelle C. Analysentabelle (Fortsetzung)

Periode 3:

Versuchstag Nr.	Körpergewicht in kg	Harnmenge in ccm	Harn C mg	Harn Vakat-O mg	Harn N mg	C:N	O:N	O:C
14.*)	73,3	1340	6584,8	11 162,2	7297,6	0,90	1,53	1,70
15.	73,1	1040	3769,0	5 545,3	3581,8	1,05	1,55	1,47
16.	73,0	1125	6108,8	8 907,8	5764,5	1,06	1,55	1,46
Periodendurchschnittswerte:			5487,5	8 538,4	5548,0	1,00	1,54	1,55

Periode 4: 1-Cystinzulage (6 g)

17.	73,1	1320	6264,7	10 995,6	5433,1	1,16	2,02	1,76
18.	73,1	1570	6019,4	8 999,2	5714,8	1,05	1,57	1,50
19.	73,3	1940	7042,2	9 773,7	6654,2	1,06	1,47	1,39
20.	73,0	1625	5021,3	8 318,4	5323,5	1,94	1,56	1,66
Periodendurchschnittswerte:			6086,9	9 521,7	5781,4	1,05	1,65	1,56

*) 12. und 13. Tag ohne Analyse.

Ich möchte an dieser Stelle Herrn Professor Dr. med. A. Bickel, Leiter der seminaristischen Uebungen für pathologische Physiologie an der Universität Berlin für die liebenswürdige Ueberlassung des Themas meiner Arbeit herzlich danken.

Literaturverzeichnis

(1) Lichtwitz: Klin. Chemie. Verlag Springer 1930.
(2) Emil Abderhalden: Ztsch. phys. Chem. 78, 382 1912; 88, 478 1913.
(3) Louis Rapkine: Compt. rend. Acad. Sciences 191, 871 1930.
(4) Carl O. Johns und A. J. Finks: Journ. biol. Chem. 41, 329 1920.
(5) A. J. Finks, D. Breese und Carl O. Johns: Journ. biol. Chem. 52, 403 1922.
(6) Barnett Sure: Biol. Chem. 43, 457 1920.
(7) Barnett Sure: Biol. Chem. 50, 103 1922.
(8) E. Abderhalden: Pflügers Archiv d. Physiologie 195, 199 1934.
(9) Theodore Edwin Weichselbaum: Quart. J. exper. Physiol. 25, 363 1935.
(10) George T. Lewis und Howard B. Lewis: Journ. biol. Chem. Americ. 73, 535 1928.
(11) R. W. Swift, O. J. Kahlenberg, Le Roy Voris und E. B. Forbes: J. Untrit. 8, 197 1934.
(12) Richei Takata: Journ. Soc. chem. Ind. Japan 31, 198 1923.
(13) Gustav J. Martin und E. E. Gardner: Journ. biol. Chem. 111, 193 1935.
(14) Headley R. Marston: Journ. agric. Sci. Australien 25, 113 1935.
(15) T. Tedokoro und H. Ugami: Journ. biol. Chem. 12, 187 1930.
(16) Bethe, Bergmann, Embden, Ellinor: Handbuch der normalen und pathologischen Physiolog. V. Band. Verlag Springer 1928.
(17) Folin und Looney: Journ. of biol. Chem. 51, 421 1922.
(18) Müller: Journ. of biol. Chem. 56, 159 1923.
(19) Dakin: Journ. of biol. Chem. 44, 499 1920.
(20) S. R. Benedikt, Newton and S. A. Bahre: Journ. of biol. Chem. 67, 267 1926.
(21) E. Hunter und B. A. Eagles: Journ. of biol. Chem. 72, 123 1927.
(22) H. Schreiber: Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experiment. Therapie, Band XIV 1933.
(23) S. J. Tannhauser: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. Verlag Bergmann 1929.
(24) Goldmann: Hoppe-Seylers Z. 9, 260 1885.
(25) Th. S. Hele: Biochem. J. 18 110 und 586 1924.
(26) Rothera: Journ. of Physiol. 32, 175 1905.
(27) L. Blum: Hofmeisters Beiträge 5, 1 1903.
(28) G. v. Bergmann: Hofmeisters Beiträge 4, 192 1903.
(29) Foxter and Hooper: Journ. of Biol. Chem. 38, 393 1910.
(30) J. Wohlgemuth: Hoppe-Seylers Z. 40, 81 1904.
(31) Rothera: Journ. of Physiol. 32, 175 1905.
(32) A. Hefter: Arch. f. experim. Path. 51, 175 1904.
(33) A. Hefter: Chem. Zbl. II 822 1907.

(34) Arnold: Hoppe-Seylers Z. 70, 314 1910.
(35) A. P. Mathewes und S. Walker: Journ. of biol. Chem. 6, 21 1909.
(36) J. Kühnau und V. Morgenstern: Hoppe-Seylers Z. 227, 145 1934.
(37) F. G. Hopkins: Biochem. Z. 15, 286 1921.
(38) H. E. Tunnicliffe: Biochem. J. 19, 194 1925.
(39) Léon Binet, Blanchetière Armandet: Compt. rend. Soc. biol. 104, 56 1930.
(40) Léon Binet: Ann. Physiochem. biol. 9, 803 1930.
(41) Marenzi und Lacleau: Annal. Farmac. Bioquimic. 1, 41 1930.
(42) Léon Binet et A. Armandet: Compt. rend. Soc. biol. 108, 1117 1932.
(44) E. Abderhalden: Arch. f. Physiol. 195, 199 1919.
(45) E. Abderhalden und E. Wertheimer: Ztschr. physiol. Chem. 201, 267.
(46) Rhode: Hoppe- Seylers Z. 124, 15 1922.
(47) Emmerich Bach und Ernst Bach: Biol. chem. Z. 236, 174 1931.
(48) Kamei und Sasaki: Japan C 1930 I 1953.
(49) De Cavo und Giani: Hoppe-Seylers Z. 228 13 1934.
(50) H. J. Jusatz: Fortschr. d. Therapie 12, 321 1936.
(51) W. Heubner und E. Meyer-Bisch: Bioch. Z. 122, 120 1921.
(52) Sullivan, Heß, Sebrell: Tubl Health. Reports 47, 75 1932.
(53) Howard B. Lewis und Robert Wilson: Journ. of biol. Chem. 84, 511, 1929.
(54) Robert H. Wilson: Journ. of biol. Chem. 87, 175 1930.
(55) Vincent du Vigneaud: C 1934 II 88.
(56) Jacob A. Stekel: HJourn. of biol. Chem. 107, 641 1934.
(57) — Journ. of biol. Chem. 107, 225 1934.
(58) A. Bickel: Ueber die Beziehung der Qualität des Nahrungseiweißes zum Ablauf des Betriebsstoffwechsels. Basel 1938. Verlag Schwabe u. Comp.
(59) Rapport and Beard: Journ. of biol. Chem. 80, 413 1928.
(60) Marenzi, Laclau, Braier: Compt. rend. Soc. Biol. 104, 419, 417 1930.
(61) Osuka: Biochem. Z. 246, 104 1932.
(62) Kanitz: Biochem. Z. 249, 234 1932; 361, 257 1933.

Lebenslauf.

Am 19. 4. 1897 wurde ich als zweiter Sohn des Professors Johannes Achelis zu Berlin geboren.

Nach Ablegung der Notreifeprüfung am Gymnasium zu Berlin-Steglitz trat ich im August 1914 als Kriegsfreiwilliger ein und war während des Krieges, ab 1917 als Offizier, an der Front. Nach dem Kriege studierte ich in Berlin und Marburg Philologie, Philosophie und Psychologie. 1921 bestand ich dort das Staatsexamen und promovierte 1922 ebenfalls in Marburg zum Dr. phil. mit einer Arbeit: „Ueber das Verhältnis Meister Ekkeharts zum Areopagiten Dionysius". Sie erhielt das Prädikat: Magna cum laude. Nach vorübergehender Tätigkeit im Bibliotheksausschuß der „Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft" bildete ich mich in den folgenden Jahren theoretisch und praktisch in Psychologie weiter aus und bin seit 1927 als Psychologe in Berlin niedergelassen. Seit der Gründung des „Deutschen Instituts für psychologische Forschung und Psychotherapie" gehörte ich diesem als Mitglied des Verwaltungsrates an. Zur Abrundung meiner Bildung entschloß ich mich im Jahre 1935, das medizinische Studium nachzuholen. Ich studierte bis zum Abschluß in Berlin.

Seit 1935 bin ich mit der praktischen Aerztin Waldtraut Achelis geb. Dyck verheiratet.